



BIO

①9 **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENTAMT**

⑫ **Off nl gungsschrift**
⑩ **DE 196 44 501 A 1**

⑤① Int. Cl.⁶:
C 07 K 14/705
// C12N 15/70

②① Aktenzeichen: 196 44 501.9
②② Anmeldetag: 25. 10. 96
④③ Offenlegungstag: 30. 4. 98

DE 196 44 501 A 1

⑦① **Anmelder:**
Deutsches Krebsforschungszentrum Stiftung des
öffentlichen Rechts, 69120 Heidelberg, DE

⑦④ **Vertreter:**
Patentanwälte Dr. Bernard Huber, Dr. Andrea
Schüßler, 81825 München

⑦② **Erfinder:**
Poustka, Annemarie, Dr., 69120 Heidelberg, DE;
Bilke, Klaus, 69118 Heidelberg, DE; Gaul, Renate,
76189 Karlsruhe, DE; Kioschis, Petra, 68542
Heddesheim, DE

⑤⑤ **Entgegenhaltungen:**
WO 96 06 862 A1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

- ⑤④ **GABA_A-Rezeptoruntereinheit epsilon-verwandtes Protein**
⑤⑦ Die vorliegende Erfindung betrifft eine GABA_A-Rezeptoruntereinheit epsilon-verwandtes Protein, eine ein solches kodierende DNA und ein Verfahren zur Herstellung eines solchen. Ferner betrifft die Erfindung die Verwendung der DNA und des Proteins sowie gegen das Protein gerichtete Antikörper.

DE 196 44 501 A 1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein GABA_A-Rezeptor-untereinheit epsilon-verwandtes Protein, eine ein solches kodierende DNA und ein Verfahren zur Herstellung eines solchen. Ferner betrifft die Erfindung die Verwendung der DNA und des Proteins sowie gegen das Protein gerichtete Antikörper.

Die Signal-Transmission an Synapsen im Gehirn verläuft unter Mithilfe von GABA_A-Rezeptoren. Dies sind Membranproteine, die den Neurotransmitter γ -Aminobuttersäure (GABA) binden. Durch diese Bindung wird eine synaptische Inhibition ausgelöst, wobei Chlorid-Kanäle geöffnet werden. GABA_A-Rezeptoren bestehen aus Untereinheiten, insbesondere solche der Klassen alpha, beta, gamma, delta, epsilon und rho.

Es wird angedacht, gezielt in die Signal-Transmission im Gehirn einzugreifen. Hierzu ist es allerdings notwendig, die einzelnen Faktoren und Vorgänge der Signal-Transmission zu kennen und verstanden zu haben. Beides ist bisher nur unzureichend erfolgt.

Der vorliegenden Erfindung liegt somit die Aufgabe zugrunde, ein Mittel bereitzustellen, mit dem die Signal-Transmission im Gehirn untersucht und gegebenenfalls beeinflusst werden kann.

Erfindungsgemäß wird dies durch die Gegenstände in den Patentansprüchen erreicht.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit ein GABA_A-Rezeptoruntereinheit epsilon-verwandtes Protein, wobei das Protein die Aminosäuresequenz von Fig. 1 oder eine hiervon durch eine oder mehrere Aminosäuren unterschiedliche Aminosäuresequenz umfaßt.

Die vorliegende Erfindung beruht auf der Erkenntnis des Anmelders, daß in Tieren, besonders Säugetieren, ganz besonders dem Menschen, ein Protein existiert, das Homologien zu einer GABA_A-Rezeptoruntereinheit epsilon, gegebenenfalls eine GABA_A-Rezeptoruntereinheit epsilon-Aktivität aufweist, sich aber von einer bekannten GABA_A-Rezeptoruntereinheit epsilon auf dem DNA-Level durch Hybridisierung unter üblichen Bedingungen unterscheidet. Ein solches Protein weist die Aminosäuresequenz von Fig. 1 oder eine hiervon durch eine oder mehrere Aminosäuren unterschiedliche Aminosäuresequenz auf. Letztere Aminosäuresequenz wird z. B. durch jene von Fig. 2 dargestellt.

In der vorliegenden Erfindung wird ein vorstehendes Protein mit "GABA_A-Rezeptoruntereinheit epsilon-verwandtes Protein" (GVP) bezeichnet.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine für ein (GVP) kodierende Nukleinsäure. Dies kann eine RNA oder eine DNA sein. Letztere kann z. B. eine genomische DNA oder eine cDNA sein. Bevorzugt ist eine DNA, die folgendes umfaßt:

- (a) die DNA von Fig. 3 oder eine hiervon durch ein oder mehrere Basenpaare unterschiedliche DNA,
- (b) eine mit der DNA von (a) hybridisierende DNA, oder
- (c) eine mit der DNA von (a) oder (b) über den degenerierten genetischen Code verwandte DNA.

Der Ausdruck "hybridisierende DNA" weist auf eine DNA hin, die unter üblichen Bedingungen, insbesondere bei 20°C unter dem Schmelzpunkt der DNA, mit einer DNA von (a) hybridisiert.

Die DNA von Fig. 3 wurde bei der DSM (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen) als Qc11C8 unter DSM 11196 am 2. Oktober 1996 hinterlegt.

Weiterhin bevorzugt ist die DNA von Fig. 1 und Fig. 2.

Die DNA von Fig. 2 unterscheidet sich von jener von Fig. 1 darin, daß 96 bp zwischen den Positionen 378–474 fehlen. Die von beiden DNAs kodierten (GVPs) unterscheiden sich entsprechend, d. h. (GVP) von Fig. 2 ist um 32 Aminosäuren kürzer als jenes von Fig. 1.

Nachstehend wird eine erfindungsgemäße DNA in Form einer cDNA beschrieben. Diese steht beispielhaft für jede unter die vorliegende Erfindung fallende DNA.

Zur Herstellung einer erfindungsgemäßen cDNA ist es günstig, von einer cDNA-Bibliothek aus adulter, menschlicher cerebraler Cortex, z. B. von einer der Bestell-Nr. HL1162a (Clontech) auszugeben. Diese Bibliothek wird mit einem DNA-Fragment, z. B. 58g2B18, hybridisiert, das aus dem Cosmid-Klon Qc11C8 mittels direkter cDNA Selektion isoliert wird (vgl. Korn, B. et al., Hum.Mol.Genet.4, (1992), 235–242). Der Cosmid-Klon Qc11C8 wird aus einer Xq28 spezifischen Cosmid-Bibliothek erhalten (vgl. Rogner, U.C. et al., Human Molecular Genetics, Band 3, Nr. 12 (1994), 2137–2146).

Eine erfindungsgemäße cDNA kann in einem Vektor bzw. Expressionsvektor vorliegen. Beispiele solcher sind dem Fachmann bekannt. Im Falle eines Expressionsvektors für E. coli sind dies z. B. pGEMEX, pUC-Derivate, pGEX-2T, pET3b und pQE-8, wobei letzterer bevorzugt ist. Für die Expression in Hefe sind z. B. pY100 und Ycpad1 zu nennen, während für die Expression in tierischen Zellen z. B. pKCR, pEFBOS, cDM8 und pCEV4, anzugeben sind. Für die Expression in Insektenzellen eignet sich besonders der Baculovirus-Expressionsvektor pAcSGHisNT-A.

Der Fachmann kennt geeignete Zellen, um eine, erfindungsgemäße, in einem Expressionsvektor vorliegende cDNA zu exprimieren. Beispiele solcher Zellen umfassen die E.coli-Stämme HB101, DH1, x1776, JM101, JM109, BL21 und SG 13009, wobei letzterer bevorzugt ist, den Hefe-Stamm Saccharomyces cerevisiae und die tierischen Zellen Ltk, 3T3, FM3A, CHO, COS, Vero und HeLa sowie die Insektenzellen sf9.

Der Fachmann weiß, in welcher Weise eine erfindungsgemäße cDNA in einen Expressionsvektor inseriert werden muß. Ihm ist auch bekannt, daß diese DNA in Verbindung mit einer für ein anderes Protein bzw. Peptid kodierenden DNA inseriert werden kann, so daß die erfindungsgemäße cDNA in Form eines Fusionsproteins exprimiert werden kann.

Des weiteren kennt der Fachmann Bedingungen, transformierte bzw. transfizierte Zellen zu kultivieren. Auch sind ihm Verfahren bekannt, das durch die erfindungsgemäße cDNA exprimierte Protein zu isolieren und zu reinigen. Ein solches Protein, das auch ein Fusionsprotein sein kann, ist somit ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein gegen ein vorstehendes Protein bzw. Fusionsprotein gerichteter Antikörper. Ein solcher Antikörper kann durch übliche Verfahren hergestellt werden. Er kann polyklonal bzw. monoklonal sein. Zu seiner Herstellung ist es günstig, Tiere, insbesondere Kaninchen oder Hühner für einen polyklonalen und Mäuse für einen monoklonalen Antikörper, mit einem vorstehenden (Fusions)protein oder Fragmenten davon zu immunisieren. Weitere "Booster" der Tiere können mit dem gleichen (Fusions)protein oder Fragmenten davon erfolgen. Der polyklonale Antikörper kann dann aus dem Serum bzw. Eigelb der Tiere erhalten werden. Für den monoklonalen Antikörper werden Milzzellen der Tiere mit Myelomzellen fusioniert.

Die vorliegende Erfindung ermöglicht es, die Signal-Transmission im Gehirn zu untersuchen. Mit einem erfindungsgemäßen Antikörper kann (GVP) in Gehirnzellen von Personen nachgewiesen werden. Es kann eine Beziehung

von (GVP) zur Transmission von Signalen hergestellt werden. Ferner kann mit einem erfindungsgemäßen (GVP) ein gegen dieses Protein gerichteter Autoantikörper nachgewiesen werden. Beide Nachweise können durch übliche Verfahren, insbesondere einen Western Blot, einen ELISA, eine Immunpräzipitation oder durch Immunfluoreszenz, erfolgen. Desweiteren kann mit einer erfindungsgemäßen Nukleinsäure, insbesondere einer DNA und hiervon abgeleiteten Primern, die Expression des für (GVP) kodierenden Gens nachgewiesen werden. Dieser Nachweis kann in üblicher Weise, insbesondere in einem Southern Blot, erfolgen.

Darüberhinaus eignet sich die vorliegende Erfindung, regulierend in die Transmission von Signalen im Gehirn von Personen einzugreifen. Mit einem erfindungsgemäßen Antikörper kann (GVP) in Personen inhibiert werden. Ferner kann dies durch eine erfindungsgemäße Nukleinsäure, insbesondere DNA erreicht werden. Hierzu wird die Nukleinsäure, z. B. als Basis für die Erstellung von Anti-Sinn-Oligonukleotiden zur Expressions-Inhibierung des für (GVP) kodierenden Gens verwendet.

Desweiteren eignet sich die vorliegende Erfindung, Substanzen zu finden, die spezifisch an (GVP) binden und es beeinflussen. Hierzu kann es günstig sein, eine Zelllinie zu etablieren, die neben (GVP) auch weitere GABA_A-Rezeptor-untereinheiten exprimiert. Ferner kann eine solche Expression in *Xenopus* Oocyten erfolgen. Als Substanzen, die einen Einfluß auf (GVP) haben könnten, sind insbesondere Benzodiazepine, Barbiturate, beta-Carboline und Neurosteroidoide denkbar. Der Einfluß von Substanzen kann durch übliche Verfahren, insbesondere pharmakologische und electrophysiologische Verfahren, untersucht werden. Beispielhaft wird auf Radioliganden-Bindungstests und die Anwendung der Patch Clamp Technik an ganzen Zellen (vgl. Pritchett et al., Nature 338, (1989), 582–585) verwiesen.

Ergänzend wird darauf hingewiesen, daß (GVP) auch in einem GABA_A-Rezeptor vorliegen kann. Ein solcher ist ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Die genannten Anwendungen von (GVP), insbesondere die Anwendung zur Suche nach es beeinflussenden Substanzen, betrifft somit auch einen (GVP) enthaltenden GABA_A-Rezeptor.

Die vorliegende Erfindung stellt somit einen großen Beitrag zum Verständnis der Signal-Transmission im Gehirn und zu einem möglichen regulierenden Eingreifen dar.

Kurze Beschreibung der Zeichnungen

Fig. 1 zeigt die Basensequenz einer erfindungsgemäßen cDNA sowie die davon abgeleitete Aminosäuresequenz eines erfindungsgemäßen (GVP),

Fig. 2 zeigt die Basensequenz einer erfindungsgemäßen cDNA sowie die davon abgeleitete Aminosäuresequenz eines erfindungsgemäßen (GVP) und

Fig. 3 zeigt die Basensequenz einer für ein erfindungsgemäßes (GVP) kodierenden, genomischen DNA. Die Angabe --- weist auf einen nicht-sequenzierten DNA-Bereich hin. Ferner weist die Unterstreichung auf jene Sequenzen hin, die sich in der DNA von Fig. 1 wiederfinden.

Die vorliegende Erfindung wird durch die nachstehenden Beispiele erläutert.

Beispiel 1

Herstellung und Reinigung eines erfindungsgemäßen (GVP)

Zur Herstellung eines erfindungsgemäßen (GVP) wurde die DNA von Fig. 1 als Template verwendet. Es wurde ein PCR-Verfahren durchgeführt. Bezüglich der DNA von Fig.

1 wurde als Primer-Paar verwendet:

5'-TATTATAGGATCCAGAGCGTGAGCCGCGACCT-3'
5'-TTAATTGTGGATCCAGGTTGCCCCACAGGGTAC-3'

Der PCR-Ansatz bzw. die PCR-Bedingungen waren jeweils wie folgt:

PCR-Ansatz

Template DNA (Fig. 1): 1 µl = 1 ng
Pfu-Polymerase 10x-Puffer: 10 µl = 1 x
DMSO: 10 µl = 10%
dNTP's: 1 µl = je 200 µM
Oligonukleotide, je 1,5 µl: 3 µl = je 150 ng
H₂O-bidest: ad 99 µl

PCR-Bedingungen

– 92°C –5 min
– Zugabe von 1 µl Pfu-Polymerase (Stratagene) = 2,5 Einheiten
– Zugabe von Paraffin

PCR

92°C 1 min
60°C 1 min 1 Zyklus
72°C 10 min
92°C 1 min
60°C 1 min 39 Zyklen
72°C 2 min
72°C 10 min 1 Zyklus

Die amplifizierte DNA wurde jeweils mit BamHI gespalten und in den mit BamHI gespaltenen Expressionsvektors pQE-8 (Diagen) inseriert. Es wurde das Expressionsplasmid pQ/GVP-1 erhalten. Ein solches kodiert für ein Fusionsprotein aus 6 Histidin-Resten (N-Terminuspartner) und dem erfindungsgemäßen (GVP) von Fig. 1 (C-Terminuspartner). pQ/GVP-G-1 wurde zur Transformation von *E. coli* SG 13009 (vgl. Gottesman, S. et al., J. Bacteriol. 148, (1981), 265–273) verwendet. Die Bakterien wurden in einem LB-Medium mit 100 mg/ml Ampicillin und 25 µg/ml Kanamycin kultiviert und 4 h mit 60 µM Isopropyl-β-D-Thiogalactopyranosid (IPTG) induziert. Durch Zugabe von 6 M Guanidiniumhydrochlorid wurde eine Lyse der Bakterien erreicht, anschließend wurde mit dem Lysat eine Chromatographie (Ni-NTA-Resin) in Gegenwart von 8 M Harnstoff entsprechend der Angaben des Herstellers (Diagen) des Chromatographie-Materials durchgeführt. Das gebundene Fusionsprotein wurde in einem Puffer mit pH 3,5 eluiert. Nach seiner Neutralisierung wurde das Fusionsprotein einer 18% SDS-Polyacrylamid-Gelelektrophorese unterworfen und mit Coomassie-Blau angefärbt (vgl. Thomas, J.O. und Kornberg, R.D., J. Mol. Biol. 149 (1975), 709–733).

Es zeigte sich, daß ein erfindungsgemäßes (Fusions)protein in hochreiner Form hergestellt werden kann.

Beispiel 2

Herstellung und Nachweis eines erfindungsgemäßen Antikörpers

Ein erfindungsgemäßes Fusionsprotein von Beispiel 1 wurde einer 18% SDS-Polyacrylamid-Gelelektrophorese unterzogen. Nach Anfärbung des Gels mit 4 M Natriumace-

tat wurde eine ca. 54 kD Bande aus dem Gel herausgeschnitten und in Phosphat gepufferter Kochsalzlösung inkubiert. Gel-Stücke wurden sedimentiert, bevor die Proteinkonzentration des Überstandes durch eine SDS-Polyacrylamid-Gelelektrophorese, der eine Coomassie-Blau-Färbung folgte, bestimmt wurde. Mit dem Gel-gereinigten Fusionsprotein wurden Tiere wie folgt immunisiert:

Immunisierungsprotokoll für polyklonale Antikörper im Kaninchen

Pro Immunisierung wurden 35 µg Gel-gereinigtes Fusionsprotein in 0,7 ml PBS und 0,7 ml komplettem bzw. inkomplettem Freund's Adjuvans eingesetzt.

Tag 0: 1. Immunisierung (komplettes Freund's Adjuvans)

Tag 14: 2. Immunisierung (inkomplettes Freund's Adjuvans; icFA)

Tag 28: 3. Immunisierung (icFA)

Tag 56: 4. Immunisierung (icFA)

Tag 80: Ausbluten

Das Serum des Kaninchens wurde im Immunoblot getestet. Hierzu wurde ein erfindungsgemäßes Fusionsprotein von Beispiel 1 einer SDS-Polyacrylamid-Gelelektrophorese unterzogen und auf ein Nitrocellulosefilter übertragen (vgl. Khyse-Andersen, J., J. Biochem. Biophys. Meth. 10, (1984), 203-209). Die Western Blot-Analyse wurde wie in Bock, C.-T. et al., Virus Genes 8, (1994), 21 5-229, beschrieben, durchgeführt. Hierzu wurde das Nitrocellulosefilter eine Stunde bei 37°C mit einem ersten Antikörper inkubiert. Dieser Antikörper war das Serum des Kaninchens (1 : 10000 in PBS). Nach mehreren Waschschritten mit PBS wurde das Nitrocellulosefilter mit einem zweiten Antikörper inkubiert. Dieser Antikörper war ein mit alkalischer Phosphatase gekoppelter monoklonaler Ziege Anti-Kaninchen-IgG-Antikörper (Dianova) (1 : 5000) in PBS. Nach 30minütiger Inkubation bei 37°C folgten mehrere Waschschrritte mit PBS und anschließend die alkalische Phosphatase-Nachweisreaktion mit Entwicklerlösung (36 µM 5, Bromo-4-chloro-3-indolylphosphat, 400 µM Nitroblau-tetrazolium, 100 mM Tris-HCl, pH 9,5, 100 mM NaCl, 5 mM MgCl₂) bei Raumtemperatur, bis Banden sichtbar waren.

Es zeigte sich, daß erfindungsgemäße, polyklonale Antikörper hergestellt werden können.

Immunisierungsprotokoll für polyklonale Antikörper im Huhn

Pro Immunisierung wurden 40 µg Gel-gereinigtes Fusionsprotein in 0,8 ml PBS und 0,8 ml komplettem bzw. inkomplettem Freund's Adjuvans eingesetzt.

Tag 0: 1. Immunisierung (komplettes Freund's Adjuvans)

Tag 28: 2. Immunisierung (inkomplettes Freund's Adjuvans; icFA)

Tag 50: 3. Immunisierung (icFA)

Aus Eigelb wurden Antikörper extrahiert und im Western Blot getestet. Es wurden erfindungsgemäße, polyklonale Antikörper nachgewiesen.

Immunisierungsprotokoll für monoklonale Antikörper der Maus

Pro Immunisierung wurden 12 µg Gel-gereinigtes Fusionsprotein in 0,25 ml PBS und 0,25 ml komplettem bzw. inkomplettem Freund's Adjuvans eingesetzt; bei der 4. Immunisierung war das Fusionsprotein in 0,5 ml (ohne Adjuvans) gelöst.

Tag 0: 1. Immunisierung (komplettes Freund's Adjuvans)

Tag 28: 2. Immunisierung (inkomplettes Freund's Adjuvans;

icFA)

Tag 56: 3. Immunisierung (icFA)

Tag 84: 4. Immunisierung (PBS)

Tag 87: Fusion

Überstände von Hybridomen wurden im Western Blot getestet. Erfindungsgemäße, monoklonale Antikörper wurden nachgewiesen.

Patentansprüche

1. GABA_A-Rezeptoruntereinheit epsilon-verwandtes Protein, wobei das Protein die Aminosäuresequenz von Fig. 1 oder eine hiervon durch eine oder mehrere Aminosäuren unterschiedliche Aminosäuresequenz umfaßt.
2. Protein nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es die Aminosäuresequenz von Fig. 2 umfaßt.
3. Protein nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es von einem GABA_A-Rezeptors umfaßt ist.
4. DNA nach Anspruch 1, wobei die DNA umfaßt:
 - (a) die DNA von Fig. 1 oder eine hiervon durch ein oder mehrere Basenpaare unterschiedliche DNA,
 - (b) eine mit der DNA von (a) hybridisierende DNA oder
 - (c) eine mit der DNA von (a) oder (b) über den degenerierten genetischen Code verwandte DNA.
5. DNA nach Anspruch 4, nämlich die DNA von Fig. 3.
6. DNA nach Anspruch 4, nämlich die DNA von Fig. 2.
7. Expressionsplasmid, umfassend die DNA nach einem der Ansprüche 4 bis 6.
8. Transformante, enthaltend das Expressionsplasmid nach Anspruch 7.
9. Verfahren zur Herstellung des Proteins nach einem der Ansprüche 1 oder 2, umfassend die Kultivierung der Transformante nach Anspruch 8 unter geeigneten Bedingungen.
10. Antikörper, gerichtet gegen das Protein nach einem der Ansprüche 1 bis 3.
11. Verwendung des Proteins nach einem der Ansprüche 1 bis 3 als Reagens zur Diagnose und/oder Therapie.
12. Verwendung der DNA nach einem der Ansprüche 4 bis 6 als Reagens zur Diagnose und/oder Therapie.
13. Verwendung nach Anspruch 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Therapie das Auffinden von das Protein nach einem der Ansprüche 1 bis 3 beeinflussenden Substanzen umfaßt.
14. Verwendung des Antikörpers nach Anspruch 10 als Reagens zur Diagnose und/oder Therapie.

Hierzu 8 Seite(n) Zeichnungen

Fig. 1

5' Ende
-54 GCCAGAGCGTGAGCCGCGACCTCCGCGCAGGTGGTCGCGCCGGTCTCCGCGGAA

1 ATGTTGTCCAAAGTTCTTCCAGTCCTCCTAGGCATCTTATTGATCCTCCAGTCGAGGGTC
1 M L S K V L P V L L G I L L I L Q S R V

61 GAGGGACCTCAGACTGAATCAAAGAATGAAGCCTCTTCCCGTGATGTTGTCTATGGCCCC
21 E G P Q T E S K N E A S S R D V V Y G P

121 CAGCCCCAGCCTCTGGAAAATCAGCTCCTCTCTGAGGAAACAAAGTCAACTGAGACTGAG
41 Q P Q P L E N Q L L S E E T K S T E T E

181 ACTGGGAGCAGAGTTGGCAAACCTGCCAGAAGCCTCTCGCATCCTGAACACTATCCTGAGT
61 T G S R V G K L P E A S R I L N T I L S

241 AATTATGACCACAAACTGCGCCCTGGCATTGGAGAGAAGCCCACTGTGGTCACTGTTGAG
81 N Y D H K L R P G I G E K P T V V T V E

301 ATCTCCGTCAACAGCCTTGGTCCTCTCTCTATCCTAGACATGGAATACACCATTGACATC
101 I S V N S L G P L S I L D M E Y T I D I

361 ATCTTCTCCCAGACCTGGTACGACGAACGCCTCTGTTACAACGACACCTTTGAGTCTCTT
121 I F S Q T W Y D E R L C Y N D T F E S L

421 GTTCTGAATGGCAATGTGGTGAGCCAGCTATGGATCCCGGACACCTTTTTTAGGAATTCT
141 V L N G N V V S Q L W I P D T F F R N S

481 AAGAGGACCCACGAGCATGAGATCACCATGCCCAACCAGATGGTCCGCATCTACAAGGAT
161 K R T H E H E I T M P N Q M V R I Y K D

541 GGCAAGGTGTTGTACACAATTAGGATGACCATTGATGCCGGATGCTCACTCCACATGCTC
181 G K V L Y T I R M T I D A G C S L H M L

601 AGATTTCCAATGGATTCTCACTCTTGCCCTCTATCTTTCTCTAGCTTTTCCTATCCTGAG
201 R F P M D S H S C P L S F S S F S Y P E

661 AATGAGATGATCTACAAGTGGGAAAATTTCAAGCTTGAAATCAATGAGAAGAACTCCTGG
221 N E M I Y K W E N F K L E I N E K N S W

721 AAGCTCTTCCAGTTTGATTTTACAGGAGTGAGCAACAAAACCTGAAATAATCACAACCCCA
241 K L F Q F D F T G V S N K T E I I T T P

781 GTTGGTGACTTCATGGTCATGACGATTTTCTTCAATGTGAGCAGGCGGTTTGGCTATGTT
261 V G D F M V M T I F F N V S R R F G Y V

841 GCCTTTCAAAACCTATGTCCCTTCTTCCGTGACCACGATGCTCTCCTGGGTTTCCTTTTGG
281 A F Q N Y V P S S V T T M L S W V S F W

901 ATCAAGACAGAGTCTGCTCCAGCCCGGACCTCTCTAGGGATCACCTCTGTTCTGACCATG
301 I K T E S A P A R T S L G I T S V L T M

961 ACCACGTTGGGCACCTTTTCTCGTAAGAATTTCCCGCGTGTCTCCTATATCACAGCCTTG
321 T T L G T F S R K N F P R V S Y I T A L

Fig. 1 Fortsetzung

1021 GATTTCTATATCGCCATCTGCTTCGTCTTCTGCTTCTGCGCTCTGTTGGAGTTTGCTGTG
341 D F Y I A I C F V F C F C A L L E F A V

1081 CTCAACTTCCTGATCTACAACCAGACAAAAGCCCATGCTTCTCCTAAACTCCGCCATCCT
361 L N F L I Y N Q T K A H A S P K L R H P

1141 CGTATCAATAGCCGTGCCCATGCCCCGTACCCGTGCACGTTCCCCGAGCCTGTGCCCCGCCAA
381 R I N S R A H A R T R A R S R A C A R Q

1201 CATCAGGAAGCTTTTGTGTGCCAGATTGTCACCACTGAGGGAAGTGATGGAGAGGAGCGC
401 H Q E A F V C Q I V T T E G S D G E E R

1261 CCGTCTTGCTCAGCCCAGCAGCCCCCTAGCCCAGGTAGCCCTGAGGGTCCCCGCAGCCTC
421 P S C S A Q Q P P S P G S P E G P R S L

1321 TGCTCCAAGCTGGCCTGCTGTGAGTGGTGCAAGCGTTTAAAGAAGTACTTCTGCATGGTC
441 C S K L A C C E W C K R F K K Y F C M V

1381 CCCGATTGTGAGGGCAGTACCTGGCAGCAGGGCCGCTCTGCATCCATGTCTACCGCCTG
461 P D C E G S T W Q Q G R L C I H V Y R L

1441 GATAACTACTCGAGAGTTGTTTTCCAGTGACTTTCTTCTTCTCAATGTGCTCTACTGG
481 D N Y S R V V F P V T F F F F N V L Y W

1501 CTTGTTTGCCTTAACTTGTAGGTACCAGCTGGTACCCTGTGGGGCAACCTCTCCAGTTCC
501 L V C L N L

1561 CCAGGAGGTCCAAGCCCCCTTGCCAAGGGAGTTGGGGGAAAGCAGCAGCAGCAGCAGGAGC
1621 GACTAGAGTTTTTTCCTGCCCCATTCCCCAAACAGAAGCTTGCAAGGGTTTGTCTTTGCT
1681 GCCCCCTCTCCCTACCTGGCCCATTCAGTGAGTTTTCTCAGCAGACCATTTCAAATTATT
1741 AATAAATGGGCCACCTCCCTCTTCTTCAAGGAGCATCCGTGATGCTCAGTGTTCAAAAC
1801 ACAGCCACTTAGTGATCAGCTCCCTAAAACCATGCCTAAGTACAGGCGGATTAGCTATCT
1861 TCCAACAATGCTGACCACCAGACAATTACTGCATTTTTCCAGAAGCCCACTATTGCCTTT
1921 GCAGTGCTTTTCGGCCCAGTTCTGGCCTCAGCCTCAAAGTGCACCGACTAGTTGCTTGCCT
1981 ATACCTGGCACCTCATTAAGATGCTGGGCAGCAGTATAACAGGAGGAAGAGATCCCTCTC
2041 CTTTGGTCAGATTATTATGTTCTCAGTTCTCTCTCCCTGCTACCCCTTTCTCTGCAGATA
2101 GATAGACACTGGCATTATCCCTTTAGGAAGAGGGGGGGGCAGCAAGAGAGCCTATTTGGG
2161 ACAGCATTCCCTCTCTTGTGCTGCCATCTTTTCGTCTGCACTACCAATTCATGCCCTTCA
2221 TCCAATGGGTATCTATTTTTGTGTGTGATTATAGTAACTACTCCCTGCTTTATATGCCAC
2281 CCTCTTCTTCTCTTTGACCCCTGTGACTCTTTCTGTAACCTTCCCAGTGACTTCCCCTA
2341 GCCCTGACCAGGCACTAGGCCTTGGTGACTTCCTGGGGCCAAGAACTAAGGAAACTCGG
2401 CTTTGCAACAGGCATTACTCGCCATTGATTGGTGCCCAAGGAGGACACTGTTCGGAGTT
2461 CTATCACTTGCTTGACCCCTGGACCCATAAACCAGTCCACTGTTATACCCGGGGCACTCT
2521 AACCATCACAATCAATCAATCAAATTCCCTTAAATTTGTATGGCACTGGAACCTTTGGCAA
2581 AGCACTTTTGACAAGTTGTGTCTGATTGGAGCTTCATGATAGCCTTGTGACATCTTTAGG
2641 GCAGGATTCTTATCCCCATTTTGCAGATGAAAACCTGAGTCACAGATTTCTGTGGGACT
2701 GTGGATCTCACTGGAAGCTATCCAAGAGCCCACTGTACCTTCTAGACCACATGATAGGG
2761 CTAGACAGCTCAGTTCACCATGATTCTCTTCTGTACCTCTGCTGGCACACCACTGGCAA
2821 GGCCCAAGATGGCGACCTCTCTTTAGCTCAATTTCTGGGCCTGAGGTGCTCAGACTGCCC
2881 CCAAGATCAAATCTCTCCTGGCTGTAGTAACCCAGTGGAATGAATTTGGACATGCCCAA
2941 TGCTTCTATATGCTAAGTGAATCTGTGTCTGTAATTTGTTGGGGGGTGGATAGGGTGGG
3001 GTCTCCATCTACTTTTTGTCCACCATCATCTGAAATGGGGAAATATGTAAATAAATATATC
3061 AGCAAAGC

3' Ende

Fig. 2

5' Ende
-54 GCCAGAGCGTGAGCCGCGACCTCCGCGCAGGTGGTCGCGCCGGTCTCCGCGGAA

1 ATGTTGTCCAAAGTTCTTCCAGTCCTCCTAGGCATCTTATTGATCCTCCAGTCGAGGGTC
1 M L S K V L P V L L G I L L I L Q S R V

61 GAGGGACCTCAGACTGAATCAAAGAATGAAGCCTCTTCCCGTGATGTTGTCTATGGCCCC
21 E G P Q T E S K N E A S S R D V V Y G P

121 CAGCCCCAGCCTCTGGAAAATCAGCTCCTCTCTGAGGAAACAAAGTCAACTGAGACTGAG
41 Q P Q P L E N Q L L S E E T K S T E T E

181 ACTGGGAGCAGAGTTGGCAAACCTGCCAGAAGCCTCTCGCATCCTGAACACTATCCTGAGT
61 T G S R V G K L P E A S R I L N T I L S

241 AATTATGACCACAAACTGCGCCCTGGCATTGGAGAGAAGCCCACTGTGGTCACTGTTGAG
81 N Y D H K L R P G I G E K P T V V T V E

301 ATCTCCGTCAACAGCCTTGGTCCTCTCTCTATCCTAGACATGGAATACACCATTGACATC
101 I S V N S L G P L S I L D M E Y T I D I

361 ATCTTCTCCCAGACCTG 377
121 I F S Q T W 126

378 GAATTCT
127 N S

385 AAGAGGACCCACGAGCATGAGATCACCATGCCCAACCAGATGGTCCGCATCTACAAGGAT
129 K R T H E H E I T M P N Q M V R I Y K D

445 GGCAAGGTGTTGTACACAATTAGGATGACCATTGATGCCCGATGCTCACTCCACATGCTC
149 G K V L Y T I R M T I D A G C S L H M L

505 AGATTTCGAATGGATTCTCACTCTTGCCCTCTATCTTTCTCTAGCTTTTCCTATCCTGAG
169 R F P M D S H S C P L S F S S F S Y P E

565 AATGAGATGATCTACAAGTGGGAAAATTTCAAGCTTGAAATCAATGAGAAGAACTCCTGG
189 N E M I Y K W E N F K L E I N E K N S W

625 AAGCTCTTCCAGTTTGATTTTACAGGAGTGAGCAACAAAACCTGAAATAATCACAACCCCA
209 K L F Q F D F T G V S N K T E I I T T P

685 GTTGGTGACTTCATGGTCATGACGATTTTCTTCAATGTGAGCAGGCGGTTTGGCTATGTT
229 V G D F M V M T I F F N V S R R F G Y V

745 GCCTTTCAAACTATGTCCCTTCTTCCGTGACCACGATGCTCTCCTGGGTTTCTTTTGG
249 A F Q N Y V P S S V T T M L S W V S F W

805 ATCAAGACAGAGTCTGCTCCAGCCCGGACCTCTCTAGGGATCACCTCTGTTCTGACCATG
269 I K T E S A P A R T S L G I T S V L T M

865 ACCACGTTGGGCACCTTTTCTCGTAAGAATTTCCCGCGTGTCTCCTATATCACAGCCTTG
289 T T L G T F S R K N F P R V S Y I T A L

Fig. 2 Fortsetzung

925 GATTTCTATATCGCCATCTGCTTCGTTCTTCTGCTTCTGCGCTCTGTTGGAGTTTGCTGTG
309 D F Y I A I C F V F C F C A L L E F A V

985 CTCAACTTCCTGATCTACAACCAGACAAAAGCCCATGCTTCTCCTAAACTCCGCCATCCT
329 L N F L I Y N Q T K A H A S P K L R H P

1045 CGTATCAATAGCCGTGCCCATGCCCCGTACCCGTGCACGTTCCCGAGCCTGTGCCCGCCAA
349 R I N S R A H A R T R A R S R A C A R Q

1105 CATCAGGAAGCTTTTGTGTGCCAGATTGTCACCACTGAGGGAAGTGATGGAGAGGAGCGC
369 H Q E A F V C Q I V T T E G S D G E E R

1165 CCGTCTTGCTCAGCCCAGCAGCCCCCTAGCCCAGGTAGCCCTGAGGGTCCCCGCAGCCTC
389 P S C S A Q Q P P S P G S P E G P R S L

1225 TGCTCCAAGCTGGCCTGCTGTGAGTGGTGCAAGCGTTTTAAGAAGTACTTCTGCATGGTC
409 C S K L A C C E W C K R F K K Y F C M V

1285 CCCGATTGTGAGGGCAGTACCTGGCAGCAGGGCCGCTCTGCATCCATGTCTACCGCCTG
429 P D C E G S T W Q Q G R L C I H V Y R L

1345 GATAACTACTCGAGAGTTGTTTTCCAGTGACTTTCTTCTTCTTCAATGTGCTCTACTGG
449 D N Y S R V V F P V T F F F F N V L Y W

1409 CTTGTTTGCCTTAACTTGTAGGTACCAGCTGGTACCCTGTGGGGCAACCTCTCCAGTTCC
469 L V C L N L

1465 CCAGGAGGTCCAAGCCCCCTTGCCAAGGGAGTTGGGGGAAAGCAGCAGCAGCAGCAGGAGC
1525 GACTAGAGTTTTTCCTGCCCCATTCCCCAAACAGAAGCTTGCAGAGGGTTTGTCTTTGCT
1585 GCCCCTCTCCCTACCTGGCCCATTCAGTGAGTTTTCTCAGCAGACCATTTCAAATTATT
1545 AATAAATGGGCCACCTCCCTCTTCTTCAAGGAGCATCCGTGATGCTCAGTGTTCAAAC
1705 ACAGCCACTTAGTGATCAGCTCCCTAAAACCATGCCTAAGTACAGGCGGATTAGCTATCT
1765 TCCAACAATGCTGACCACCAGACAATTACTGCATTTTTCCAGAAGCCCACATTGCTCTT
1825 GCAGTGCTTTTCGGCCAGTTCTGGCCTCAGCCTCAAAGTGCACCGACTAGTTGCTTGCT
1885 ATACCTGGCACCTCATTAAAGATGCTGGGCAGCAGTATAACAGGAGGAAGAGATCCCTCTC
1945 CTTTGGTCAGATTATTATGTTCTCAGTTCTCTCTCCCTGCTACCCCTTTCTCTGCAGATA
2005 GATAGACACTGGCATTATCCCTTTAGGAAGAGGGGGGGGCAGCAAGAGAGCCTATTTGGG
2065 ACAGCATTCTCTCTTGCTGGCTCCATCTTTCGTCTGCACTACCAATTCAATGCCCTTCA
2125 TCCAATGGGTATCTATTTTTGTGTGTGATTATAGTAACTACTCCCTGCTTTATATGCCAC
2185 CCTCTTCTCTCTTTGACCCCTGTGACTCTTCTGTAACTTTCCCAGTGACTTCCCCTA
2245 GCCCTGACCAGGCACTAGGCCTTGGTGACTTCCTGGGGCCAAGAACTAAGGAACTCGG
2305 CTTTGCAACAGGCATTACTCGCCATTGATTGGTGCCACCCAGGGCACACTGTCTGGAGTT
2365 CTATCACTTGCTTGACCCCTGGACCCATAAACCAGTCCACTGTTATACCCGGGGCACTCT
2425 AACCATCACAATCAATCAATCAAATTCCTTAAATTTGTATGGCACTGGAACCTTTGGCAA
2485 AGCACTTTTGACAAGTTGTGTCTGATTGGAGCTTCATGATAGCCTTGTGACATCTTTAGG
2545 GCAGGATTCTTATCCCCATTTTGAGATGAAAACCCTGAGTCACAGATTTCTGTGGGACT
2605 GTGGATCTCACTGGAAGCTATCCAAGAGCCCAGTGTACCTTCTAGACCACATGATAGGG
2665 CTAGACAGCTCAGTTCACCATGATTCTCTTCTGTACCTCTGCTGGCACACCAGTGGCAA
2725 GGCCAGAAATGGCGACCTCTCTTAGCTCAATTTCTGGGCCTGAGGTGCTCAGACTGCCC
2785 CCAAGATCAAATCTCTCCTGGCTGTAGTAACCCAGTGAATGAATTTGGACATGCCCCAA
2845 TGCTTCTATATGCTAAGTGAAATCTGTGTCTGTAATTTGTTGGGGGGTGGATAGGGTGGG
2905 GTCTCCATCTACTTTTTGTCAACCATCATCTGAAATGGGGAAATATGTAAATAAATATATC
2965 AGCAAAGC
3' Ende

Fig. 3

5' Ende

GCCAGAGCGTGAGCCGCGACCTCCGCGCAGGTGGTCGCGCCGGTCTCCGCGGAAATGTTG
TCCAAAGTTCTTCCAGTCCTCCTAGGCATCTTATTGATCCTCCAGTCGAGGTGAGTCTCC
ATCCCGGGACCGGGAGCCCTTCGCGCCAGCTCCCTCTCCCCGGGAGCCGGGACGGCTCC
CGGGACCCAGCGGCCCCGCGTTCCTCGAGCCCCGCGCCCGCTTTG-----
GCTTTTAAATAAAATAAGATCCAGATATTAGCAAGTGGGGCATTGATTTTTTAAAAACA
CTTTTTATGGAATTAGAACATGTATACAGAGAAGTGCTCAAATCATAAGTGACAGCTGA
TGAGTTGTGAGAATATGACCACAGCGGTGTAAAGAAAGCCAAATCAAGGACCCGAATGTG
AGCAGGACCTCAGAAGCCCCCTTTGTCACTGCCTCCAGCAAAGGCAGCACTATCCGGAC
TTCTAACACCATCGGTGAGTTTCATACCTTGGCAGATGGCCTTTAACATTTTTGTGTTAAT
TCAATTATTCTTACTAATCTTCTTTCTTTTCTTGGCTGTGGTGCATGGCTGTGGAGCTCA
GGGTGGACTCCTGTTGGGCAGCCAGTTCCTGGATGGCTGTCTGTGGGTGGAGGACTCCTG
CCTTTCCTGTTTAGACACCCACAAAGGCTGCTCTTTAGCCTCCTTCCCTTCATCCCCCTC
CCCTGCCCCCAGTGCAACGAGTATTACACAACCAACAAAACCGCAAAATATTCCACAAT
TTTCTGGTCTCTCTGGGAGAGGCCGCTCTGGCTTTTCGAAGCATTCTCTCAGCCCTGG
CCCTCTGCCTGCTCCTCACTCCTGGTTGGTGGTGGTCAGGCTGACTAGAGGCCAAGGCTA
GTACAGTGGGCGAGCGCTCAGACATAAATGCCCTCTTCATTTACGTGTAAACATTCCTTT
TAAAATCTAGGTCTTGGTTTGTGATTTTTTCTTAAATAAAAGAGTGATCATAAAAGAG
GGACAGCATAGAAAGTCCCCAAAGAGCAGCAAGTTTTTAAAGAAATTACAAGCCTAATC
TGTCACTGTCTTATAATTTGCTATTACCAGTCACAATTTAACTAGGTTTTGTGTTGAAAA
CTTGTTTTGGTTTTGCTCTGTGCCAAGAGGCACTAGCTGGGGCCCCCTACAGAGTGCAGGG
CAGAGCTTCATTTTTTCGTTTGAATGTTCTAGGGTCGAGGGACCTCAGACTGAATCAAAGA
ATGAAGCCTCTTCCCGTGATGTTGTCTATGGCCCCCAGCCCCAGCCTCTGGAAAAATCAGC
TCCTCTCTGAGGAAACAAAGTCAACTGAGACTGAGACTGGGAGCAGAGTTGGCAAACCTGC
CAGAAGCCTCTCGCATCCTGAACACTATCCTGAGTAATTATGACCACAAACTGCGCCCTG
GCATTGGAGGTGAGGAGCAGAACGAGTTCCTTCCCTCCTAGAGGGTCCAGGGGTTGAGG
GCATTGGAGGTGAGGAGCAGAACGAGTTCCTTCCCTCCTAGAGGGTCCAGGGGTTGAGG
CATCTGCTATTGACCTGTCAGGTAAGAGATATTAACCTCTATTCTCAGCAGTGTCAATTGAC
CTTGATCAAGACTTTTTCCCTTCTCTCGCCCTCAGTTTTTCCAGTGGTAAATGAGAGGAC
TAACTAGATTGTTGATCTTCAAGATGTGTGTCCAATTCTTAACAGTCCGTGAGCTTGGT
TTTGCCATGAAAGAATAAATAAAGAAATAGGATTAGATGCTGAAACTGTGTGGTCCAACA
CTTACTTGACTCCCCCTTTCATCCCCCTCTGACCACTTCTCCCCCGTCCCATGCGCCTGTG
TGACACTTACCCTCTGCTCCGCCCCCTGCCATTAGAGAGAAGCCCACTGTGGTCACTGTT
GAGATCTCCGTCAACAGCCTTGGTCCCTCTCTCTATCCTAGACATGGAATACACCATTGAC
ATCATCTTCTCCAGACCTGGTACGACGAACGCCTCTGTTACAACGACACCTTTGAGTCT
CTTGTTCTGAATGGCAATGTGGTGAGCCAGCTATGGATCCCGGACACCTTTTTTAGGAAAT
TCTAAGAGGACCCACGAGCATGAGATCACCATGCCCAACCAGATGGTCCGCATCTACAAG
GATGGCAAGGTGTTGTACACAATTAGGTATGTCAAGCCTCTGGAGTCTCACTTCCCTGGAA
TTCTCTCTCCCCCTTCTGATAATTTTAGCTAAAGATCCATGGGCAGAGATCTCATCCTGAA
TGATACCTCTAAGGGCCTGTCCAGCTTTCCTAGACCATGAGCTCAGCCCCCTTATGTAAC
AGATATAGAGGCCTCAAAATAGAAAGATATTGCTTAAAGCCACACACCAAGTTTGTGGCA
GAGCTGGAACCTGGTACTCAGTTACTTGGCTCCGAGTCCAGAGCTCCCTCAACTAGGATGT
GCCAGTATGACTGCATTATCTAGACAATTCATCCTAAGTGGGCACTCGATACAAAGATA
CGTCCACAGTGGTGGAAATTGTTCAAGGCAGAGCAGCAGCAGGTAAGTGGCAAAGGTACCTA
AGATCGAGTTGGATACTTGAATCCCAGCAGGGGAAGTTGTGTGTGGGGGATAGCAGGG
AGGATGTTGGCAGGTCCCTGGAACCTAGGCTGGGCGAGAAAACAAAAGCCGATCGAAGTTG
CTCCATACGTTTTCTCTAATGATGGAGCCCAAAGTAACCAGATACTTCTAAGCTGTTTTGTT
TGTTTTGTTTTGTTTTGTTTTGTTTTGTTTTGTTTTGTTTTGTTTTGTTTTGTTTTGTTTT
TTGAGCTTTTTGTCTTAAATCTAGCGAGGTCCAGGCACGGTGGCTCACGCCTGTGATCC
CAGCACTTTGTGAGGCTGAGGCAGGCAGATCACTTGAAGTCAGGAGTTTCGAGACCAGCCT
GGCCATCATGGGAAAACCTGTCTCCACTAAAATGCAAAAATTAGCAGGGTGTGCTGGC
ACTAATTCCAGCTACTCGGGAGGCTAGGGCATGAGAATTGCTTGAGCCTGGGAGGCAAGA
GGCTGCAGTGAGCTGACGTCACGCCACTGCCCTCCAGCCTGGGTGACAGAGTGAGACTCT
GTCTCAACAAACAAAGAAAAAATTGACTCTGGCCATTCAATTGGTGGTAGTCCCTAGAC

Fig. 3 Fortsetzung

CAAAGCTGGGTGGATACGGAAGTGCTTAGGCCCAGGCTGATGAGGCTCCTTTCTCCCTTC
CAGGATGACCATTTGATGCCGGATGCTCACTCCACATGCTCAGATTTCCAATGGATTCTCA
CTCTTGCCCTCTATCTTTCTCTAGCTGTGAGTACCTTCTTAAGTTTCTGGGGCCCCAGAA
ACATGCTGGGCTCCTTCTTTTCTCATCCTTGCCATTTACATTTTCTGCCTCTGCTTTT
CTTCTAAATGCTGCCAAGGTTGTGCAGGACTTCCATCCTCCACCCTCATTTCTTTCT
GCCAACATACTGTGTGCTCATCCCTTCCACGTGCCTCTGAAGCGTATCTCAAGTATGT
CTGCTCCTCTCCATCTCCACTGGCACTACCTTGGTTTAGGCCCTTGTATCTTCCACCTG
GACTTTTGCCACATCTTCACTTTGAACTGCACATGTCCAAAATGAAATTCATTGTCTCC
TCCAAACCTCTACCACCAAACAAGTGTGTGCTTCTGGGTCCCATCTGTCTCAGTGAA
GAGGACCATCACTCACCAGCTGCGCAAATCAAGAACTTTGATGTTCCCTCTCCCTCACC
TCCTGCATCTAATCAATCAGCACATCCTGTTGGTGTTCCTCCCAGTCTCTATCGATGCT
GTCTATTTCTCTGCACCCTGTACAGCTTTGACTTCCACCTGCGTTAATTTAATTCTGCCT
GGATTACTACACTGGCCTCCTTGACAACATGTTGTCTCACAGAAGGACCAAAGTGACCT
ACCTGAAGGGTCACCTAGGTTGGGTCACTTCTTAGTCTCGAATCTGCCGTTAACTCTCAT
GGATCAATTTGAAATTCCTTAGAATGAACCTCAAGGCCATTCATGAAGTGGACCTGCCA
CCCAATCCTGTGCACCTCATCCTCTGTGAGCTAGCCATCCTGAACCTTTGTCTTTCCAC
AATACACCAGGTGTTTCACTTTCTATATCTGCCCCCTTAACCCCTTCAACCTCATTCTTAT
TGAGAATATTTAGTTTCAAGATTTAATGGGAATATCACCTGCTTTATGAAGTCTT
TTTTGAGTATGTCCCCAAGTGACCTTTATCTACTTTGTTTCCCCCGCTGTTCTGTGGACT
TAGGTTTTTTCAGAGCTCCTCCAAAATCACAGTAGTATACTCACTGTCTTATAAAATTAA
ATGTGATTGCTTGAGGGTAGGGTTCATGCCTTGCTCATCTCTGTATTTCTGGCCTAGGGC
CTGATACTGAGGAATGCTCAGTAAACGCACTCATTGAATGGACTTCAACAATGAGGTAAG
AGAGGCAAGGTCCCACAGCTGGTGAGGCCAGAGACAGGACTCCAAGGCATTGTGCAGGCT
GACTTCATGCTATTGGAGACCTCAGGTGGGCTTCCAAGTCTCATAAGACCCTCTTTCTCA
CATTCTTTTCCAGTTTCTTATCCTGAGAATGAGATGATCTACAAGTGGGAAAATTTCAAG
CTTGAAATCAATGAGAAGAACTCCTGGAAGCTCTTCCAGTTGGATTTTACAGGAGTGAGC
AACAAAATGAAATAATCACAAACCCAGTTGGTGACCTGAATGAGGAGCCAAGGGACCTC
CCCAGGGTAGCTCCCAGAGCAACCTGGAACACTCTTACACATCCTGACCAAGTTCAG
GGCAGTGAAGGCATGCCCTCATCGTTTCCAGAATGTGGATGGAGCCAGTCACCCAACCA
GCCATTTGTCGTGAGAGGCATCTTGTCTGCTACCATGTGACTAGGCAGAAAATCTGCTT
TTGTTTCATTTATTGAGTCAGTCTCTGGATGAGGGAAAGCTCATGCTCATGTGGCTAGAG
CTTTGCTTGACAGTATTAGGCAGGGGCAGAGGGCTGGGCTACCTAAAAAATACTTGCCC
TTTTCTTGGGACTCTGGGGAAGCGGTTTTACTACCTTTGACTTGGGAGCCTTGCTCTT
CTGCCAGCTAACCATGGGCCTGCCTCTTGGTTTTCTGCACCTCAGCTTTTCCCGGATAGG
TGGGGACCCATCATCAAAAGTGACAGAGAAGATAAGGCCAGGGGCTTCAAGTCACTAG
TGGTTCCGTTTAGTAGATGATTGTGCATTGTTTCAAAATGGTGCCCTAGTGACTACAAAG
CCCCAGAGCCAGCATCATCAAAAGCAATGACAGTAGGTAAGCACCAGACCTCCTGGG
AGTGAGGAGGATCTTGAGGAGAAAAGAGGTCTTCTTTCTCCTCTGCTGGAGACTAGTTG
ATCTGGAGACCTGGTTTCTTCAATGTGAGAGTTATCTTTGGGACTGGTCTCAAACCTTTC
CAGTTGGGCCCTGGGGCAGGTCTCTCCATCTGGAGCATACTTACGTGCTCGGCGATTAAAG
GGTTCAGAAATGCAGTGGTAGCCTGCTACTCTGGCCATCTTGGACCTTGATCCAGAGAATC
TCTGCTTCAGGAGCTTCTAAGAGAGTCCAGCCCTGCCTCCAGAGAGAGGCTTGCCCTTCA
CTGATGGCTGTGGAGCCTCTGATGGAATATTATTGCTGGTCAGGAATTCAGTGTCTTACA
AGGAGGTTTCTTCTTCTCTAGACAGTTCTGTTTCATCAAAAACTCTCCCTGTTCTTCTG
AAATTGGAGTCTCTGGAAGTTCCACACATTAAGCTTAGTCTTTTTCTTGGAACTGTCC
AGGTTACATTAGTCCAGCCACTGTTTTCAGGACCGAGATTAAACGATCAACATCATCAT
TCCCGGCATGGATCATAGTCTGTTGTAGTCTACATAGCCCTAGTTTATTTTCTTCCCTT
ATTCTTCAAAGGTGGGGTCCATTCACTTCTTAGTCCCAGTCCCTCTGGACATGGTCTAT
TTAATTGTGTCCCTCTGACACTGCAATGACCAACCATGATCTGGTCAAAGAGGATAAGAG
TTTGAGCAGAAAACCATCTTTAGCATATATTTTTTTGCTTTGGTTCATCAGCCCCAGATA
TATTGTTTTCTTACCCGTGCTTCTCTCACTCCTCAAGAAGAAGAAAGTGTGTGTAGCA
TCTTCTCTTGTCTTCAAGACAAATTGGCATCTCTTGACGAGCGGAGAAGGTTCTTTTT
TGCCAGAAATAAATAAATAAATAAGAATCATCCAACAGAATAATAAATCTTCGTGCAA
CAAGAATATATTATATAAACCAGCAATTTTGCAGGGCCTGGGTATAACTAATTAGAAGT
GTCTTAAATTGCAGTCAAGATCCCACGGCAAGAGGACTTTTGATAAATACATTCTGGCCA
GTAGGCAAGTGCAGGGGTGGTCCGTGCAGCAGCTCTGGAGGAGTTCTATCCCAAAGCTAT

Fig. 3 Fortsetzung II

ACTCAACACACAGGTTTCCCAGTGAACACAGGTCGCTCCCTTGCCTTTCTCCAGAAGAAT
 CTGAGAAGCTTTGCTCCTTGAGTTTCAGTGCTGCCAAGGTGAGTACGAAAGGCTGCTCTT
 CTCATTACAGCTCCAGCCCACCCAGACCTGCTGGGCAGTTGATCCACTTTCCCAAATAGGA
 GGACACACGGACAGGTTAGTGTCTGGTCTGCTTTACAAAGCTGTTGCCTGACAGGAGCA
 AGAGTTGCTGAGTGCTGCTGGGTTCCAGGCTGTTCTGAGCTTGGATGGGCAGGGGCTAA
 GCCACAGGGCCTGCATGAGCCCTGCCCTGAAGGGACTTAAAAGACGACCTAATTATAGGC
 CTAGGAATTTTACAGTATTGCAACTGCAATGTGATGCTGAAAGTGGAATGATGTCTTG
 GGCTCAGAGAAAAGCCACACCAGCCTGGGAGTCATGATAGCAGCAGAGTGCTTGGGGAG
 GGTGTGTACAGCATAAAGCAGCATGAATGCTACAAAAGAAGATGCCAACTAGAGATATA
 GGTGTGTACAGGTCCTGGGAGGAGCCATGACCGTCTAGCTGAGAGCCATGACCAAGGACA
 CAATGTCCAAGTGACTGTGAGGACCTCAGTCTGCCCTGTTGGATGTGTATGCCACAGACCT
 GACTTCTGGAGGGCTGACTGAAATGTTCAATTTTAAGCTTTTTCTTCTCTTCCCTGAAAC
 ACTCAGTTTGGGTTAGGGGTCATAGACTAAGACCAAAGAGTCCAGGGTTAGAATCTTGGT
 GTAAAATTGCAGGCCATCTCAGGAAATCTGTGAGCAGATGGGAATGGCTTTGGGTAAAGT
 GCGTGTGGAAAATGTCACTGGGAGCCGGGTGATGGTGGGCCTTTAGCATCAGATTCCAGA
 ATGCAGATAGTCTGTATAGCTCATGTGAAACAGGGAGCCACCAAACTTTGGGGAGCAGG
 CTAGTGCCGGTCTTGACCACCTGTGGAGCAGTGCTCACTACGAAGGCATTTTGGCATCA
 CATGAATGTGCAGAAAGGAGGCCAAAAGCATTCTGTGCTTCTCCACCACAGCAGACTT
 CCCTAGTCTCATTTGCTGAGAGTAGACATTCTGAGGGCCAGCAGTGCAAGGTGTGATGTG
 CTCAGAGGGTATGAAGCCCTTAGTCAGCCATCTGGATATCAGCTGCGTGGGCATGATATC
 TAGAAGGCTAATTGATTTTTCACCTTTCACCTGACTCTCTTGCCAACCTGCAGAGACAGA
 CATTGGGTGTAGGACAGTGAACCTGAGAAGGAAGCTATTAAGATTCTGGCCTTGGCTTAGC
 TCTCAACTGGCCATTGGTCTTGACAGTAAGTCTTTTTCTGGGCTTCTTCTGGTCTTATTT
 GTATGTATTGCATTGTACATCATGCCTCTATCCTAGGGAATACTGTGAGCTGAAAATG
 AGACCTTACTGTTCACTCCTGCTAAGGGGGACCGTCTGTGTCAGCACTGTAATGCAGTG
 ATGTTTTTGTGTCTTTCAGGTGACTTCATGGTCATGACGATTTTCTTCAATGTGAGCAG
 GCGGTTTGGCTATGTTGCCCTTCAAACTATGTCCCTTCTTCCGTGACCACGATGCTCTC
 CTGGGTTTCTTTTGGATCAAGACAGAGTCTGCTCCAGCCCGGACCTCTCTAGGTAAAG
 GAGAAACAGGATACGCATAGGCACATGGCTGGGAGTTGGCTGGGCCAGGGCAGAGTTGC
 CTTGTATGGAGTCTTTTAACCAATGTGCGACATAGGTGAGGAGCTGAGCCCATCACTCT
 TGTGCTCTTGACAGGATCACCTCTGTTCTGACCATGACCACGTTGGGCACCTTTTCTCGT
 AAGAATTTCCCGCTGTCTCCTATATCACAGCCTTGGATTTCTATATCGCCATCTGCTTC
 GTCTTCTGCTTCTGCGCTCTGTTGGAGTTTGTGTGCTCAACTTCTGATCTACAACCAG
 ACAAAGGCCATGCTTCTCTTAACTCCGCCATGTATGAGCTGGGTATGGGAGTGGTGGC
 AAGGCTTTGGAGTGATAGACATGCTAGCAAGGGTACTGGGGATATGGCACATGGGTGGT
 CAGCTTGCTGAGTGATGGAATGTTACCCAGGGTGGTGGCGGGGTTGAATCAACTTCTGTA
 TGTAATGGTGAGAAGTTGGAGGAGAGAAGCAAGATATGGTGTGCCAAGACAGTTTCCA
 GAAATCCGGAGGCAGCACTTAGACTTGGGTTATCTTCCCTTGACTTTTCCCCACTTCTT
 TCCTTGTCCATTTTAGCCTCGTATCAATAGCCGTGCCCATGCCCCGTACCCGTGCACGTTT
 CCGAGCCTGTGCCCCGCAACATCAGGAAGCTTTTGTGTGCCAGATTGTCAACCACTGAGGG
 AAGTGATGGAGAGGAGCGCCGCTTGTCTCAGCCAGCAGCCCCCTAGCCCAGGTAGCCC
 TGAGGGTCCCCGAGCCTCTGCTCCAAGCTGGCCTGCTGTGAGTGGTGCAAGCGTTTTAA
 GAAGTACTTCTGCATGGTCCCCGATTGTGAGGGCAGTACCTGGCAGCAGGCCCCGCTCTG
 CATCCATGTCTACCGCCTGGATAACTACTCGAGAGTTGTTTTCCAGTGACTTTCTTCTT
 CTTCAATGTGCTCTACTGGCTTTTTTGCCTTAACCTGTAGGTACCAGCTGGTACCCTGTG
 GGGCAACCTCTCCAGTTCCCCAGGAGGTCCAAGCCCCCTTGCCAAGGGAGTTGGGGGAAAG
 CAGCAGCAGCTCAGGAGCGACTAGAGTTTCTTCCCTGCCCCATTCCCCAAACAGAACTTG
 CAGAGGGTTTGTCTTGTGCCCCCTCTCCCTACCTGGCCCATTCAGTGTGTTTCTCAG
 CAGACCATTTCAAATATTAATAAATGGGCCACCTCCCTCTTCTTCAAGGAGCATCCGTG
 ATGCTCAGTGTTCAAACACAGCCACTTAGTGATCAGCTCCCTAAAACCATGCCTAAGT
 ACAGGGCGATTAGCTATCTTCCAACAATGCTGACCACCAGACAATTACTGCATTTTCCA
 GAAGCCCACTATTGCCCTTGCAGTGCTTTCGGGCCAGTTCTGGCCTCAGCCTCAAAGTGC
 ACCGACTAGTTGCTTGGCTATACCTGGCACCTCATTAAGATGCTGGGCAGCAGTATAACA
 GGAGGAAGAGATCCCTCTCCTTTGGTTCAGATTATTATGTTCTCAGTTCTCTCTCCCTGCT
 ACCCCTTCTCTGCAGATAGATAGACACTGGCATTATCCCTTTAGGAAGAGGGGGGGCA
 GCAAGAGAGCCTATTTGGGACAGCATTCCTCTCTCTGCTGCTGTGACATCTCCCTCTC

Fig. 3 Fortsetzung III.

CTTGCTGGCTCCATCTTTCGTCTGCACTACCAATTGAAATGCCCCTTCATCCAATGGGTATC
TATTTTGTGTGTGATTATAGTAACTACTCCCTGCTTTATATGCCACCCTCTTCCTTCTC
TTTGACCCCTGTGACTCTTTCTGTAACTTTCCCAGTGACTTCCCCTAGCCCTGACCAGGC
ACTAGGCCTTGGTGACTTCCTGGGGCCAAGAACTAAGGAACTCGGCTTTGCAACAGGC
ATTACTCGCCATTGATTGGTGCCCACCCAGGGCACACTGTCCGAGTTCTATCACTTGCTT
GACCCCTGGACCCATAAACCAGTCCACTGTTATACCCGGGGCACTCTAACCATCACAATC
AATCAATCAAATTCCCTTAAATTTGTATGGCACTGGAACCTTGGCAAAGCACTTTTGACA
AGTTGTGTCTGATTGGAGCTTCATGATAGCCTTGTGACATCTTAGGGCAGGATTCTTAT
CCCCATTTTGCAGATGAAAACCCTGAGTCACAGATTTCTGTGGGACTGTGGATCTCACTG
GAAGCTATCCAAGAGCCCACTGTCACCTTCTAGACCACATGATAGGGCTAGACAGCTCAG
TTCACCATGATTCTCTTCTGTCACCTCTGCTGGCACACCAGTGGCAAGGCCAGAAATGGC
GACCTCTCTTTAGCTCAATTTCTGGGCCTGAGGTGCTCAGACTGCCCCAAGATCAAATC
TCTCCTGGCTGTAGTAACCCAGTGGAATGAATTTGGACATGCCCCAATGCTTCTATATGC
TAAGTGAAATCTGTGTCTGTAATTTGTTGGGGGGTGGATAGGGTGGGGTCTCCATCTACT
TTTTGTCACCATCATCTGAAATGGGGAAATATGTAAATAAATATATCAGCAAAGC

3' Ende

No English title available.

Patent Number: DE19644501
Publication date: 1998-04-30
Inventor(s): BILKE KLAUS (DE); GAUL RENATE (DE); KIOSCHIS PETRA (DE); POUSTKA ANNEMARIE DR (DE)
Applicant(s): DEUTSCHES KREBSFORSCH (DE)
Requested Patent: ☐ DE19644501
Application Number: DE19961044501 19961025
Priority Number(s): DE19961044501 19961025
IPC Classification: C07K14/705; C12N15/70
EC Classification: C07K14/705K
Equivalents: ☐ EP0938558 (WO9818919), A3, JP2001503618T, ☐ WO9818919

Abstract

The present invention relates to a GABAA receptor subunit epsilon-related protein, a DNA coding such a protein and a method of producing the same. The invention also relates to the use of DNA and the protein as well as antibodies directed against the protein.

Data supplied from the esp@cenet database - I2